



(12) **BẢN MÔ TẢ SÁNG CHẾ THUỘC BẰNG ĐỘC QUYỀN SÁNG CHẾ**

(19) **Cộng hòa xã hội chủ nghĩa Việt Nam (VN)**

CỤC SỞ HỮU TRÍ TUỆ

(11)



1-0021532

(51)⁷ **C07C 315/00, 315/04, 317/24, 317/28**

(13) **B**

(21) 1-2014-02792

(22) 20.02.2013

(86) PCT/US2013/026780 20.02.2013

(87) WO2013/126360A2 29.08.2013

(30) 61/601,226 21.02.2012 US

(45) 26.08.2019 377

(43) 25.11.2014 320

(73) CELGENE CORPORATION (US)

86 Morris Avenue, Summit, New Jersey 07901, United States of America

(72) VENKATESWARALU, Jasti (US), RAJENDIRAN, Chinnapillai (IN), REDDY, Nallamaddi, Ravikumar (IN), CONNOLLY, Terrence, Joseph (CA), RUCHELMAN, Alexander, L. (US), ECKERT, Jeffrey (US), FRANK, Anthony, Joseph (US)

(74) Công ty TNHH Quốc tế D & N (D&N INTERNATIONAL CO.,LTD.)

(54) **HỢP CHẤT (S)-1-(3-ETOXY-4-METOXYPHENYL)-2-METANSULFONYLETYLAMIN VÀ QUY TRÌNH ĐIỀU CHẾ HỢP CHẤT NÀY**

(57) Sáng chế đề cập đến hợp chất (S)-1-(3-etoxy-4-metoxyphenyl)-2-metansulfonyletylamin và quy trình điều chế hợp chất này. Hợp chất này là hợp chất trung gian để điều chế hợp chất 2-[1-(3-etoxy-4-metoxyphenyl)-2-metylsulfonyletyl]-4-axetylaminoisindolin-1,3-dion, là hợp chất hữu dụng để ngăn ngừa hoặc điều trị các bệnh hoặc tình trạng bệnh lý liên quan đến nồng độ hoặc hoạt tính cao bất thường của yếu tố hoại tử khối u alpha (tumor necrosis factor alpha - TNF- α).

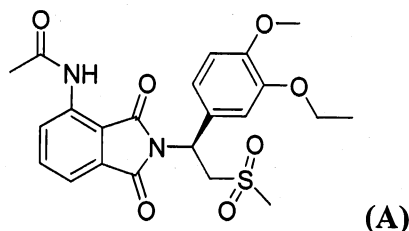
Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến quy trình điều chế các chất trung gian aminosulfon để tổng hợp 2-[1-(3-etoxy-4-metoxyphenyl)-2-metylsulfonyletyl]-4-axetylaminoisoindolin-1,3-dion, hợp chất này là hữu dụng để ngăn ngừa hoặc điều trị các bệnh hoặc tình trạng bệnh lý liên quan đến nồng độ hoặc hoạt tính cao bất thường của yếu tố hoại tử mô alpha (tumor necrosis factor alpha- TNF- α). Sáng chế còn đề cập đến quy trình sản xuất thương mại (S)-1-(3-etoxy-4-metoxyphenyl)-2-metansulfonyletylamin.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

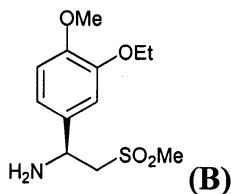
Bệnh viêm như viêm khớp, các tình trạng bệnh lý liên quan đến khớp (ví dụ, viêm xương khớp, viêm khớp dạng thấp, và viêm khớp vẩy nến), bệnh viêm ruột (ví dụ, bệnh Crohn và viêm loét đại tràng), nhiễm khuẩn huyết, bệnh vẩy nến, viêm da cơ địa, viêm da tiếp xúc và bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính, bệnh viêm phổi mạn tính là bệnh phổ biến và khó điều trị. Sự sản sinh TNF- α tăng hoặc không được điều hòa đóng vai trò trung tâm trong đáp ứng viêm và việc dùng các chất đối kháng của chúng để phong bế các đáp ứng cấp tính và mạn tính ở các mẫu động vật có bệnh viêm. Nhiều chất ức chế phân tử nhỏ đã chứng minh khả năng điều trị hoặc ngăn ngừa bệnh viêm có liên quan đến TNF- α (tổng quát, xem Lowe, 1998 *Exp. Opin. Ther. Patents* 8:1309-1332). Một lớp phân tử như vậy là các phenetylsulfon được thể như được mô tả trong các Patent Mỹ số 6,020,358; 6,962,940; 7,208,526; và 7,659,302, và Công bố đơn yêu cầu cấp patent Mỹ số 2008/0234359, tất cả được đưa vào đây bằng cách viện dẫn toàn bộ. Ví dụ, chất đồng phân đối ảnh (+) của 2-[1-(3-etoxy-4-metoxyphenyl)-2-metylsulfonyletyl]-4-axetylaminoisoindolin-1,3-dion, còn được gọi là Apremilast, hoặc tiền dược chất dược dụng, chất chuyển hóa, dạng đa hình, muối, solvat hoặc clathrat của nó, là chất điều biến miễn dịch đa năng mới dùng qua đường miệng mà ức chế đặc hiệu PDE4 và ức chế việc sản sinh tự phát TNF- α từ các tế bào hoạt dịch dạng thấp của người và làm thuyên giảm bệnh viêm khớp theo thử nghiệm. (McCann *et al.*, *Arthritis Res. Ther.* 2010, 12(3):R107). Hợp chất này thuộc chương trình được xúc tiến để điều trị bệnh vẩy nến.

Không bị giới hạn bởi lý thuyết cụ thể, chất đồng phân đối ảnh (+) của 2-[1-(3-etoxy-4-metoxypheyl)-2-metylsulfonyletyl]-4-axetylaminisoindolin-1,3-dion được cho là (S)-N-(2-(1-(3-etoxy-4-metoxypheyl)-2-(metylsulfonyl)etyl)-1,3-dioxoisindolin-4-yl)axetamit, có công thức cấu tạo sau (Hợp chất A):



Phương pháp đã biết để tổng hợp Hợp chất A được mô tả trong Patent Mỹ số 6,962,940, tên sáng chế là “(+)-2-[1-(3-Ethoxy-4-methoxyphenyl)-2-methylsulfonyl-ethyl]-4-acetylaminisoindoline-1,3-dione: Methods Of Using and Compositions Thereof,” hoặc Công bố đơn yêu cầu cấp patent Mỹ số 2010/0168475, mỗi tài liệu đưa vào đây bằng cách viện dẫn toàn bộ. Nhìn chung, hợp chất 2-[1-(3-etoxy-4-metoxypheyl)-2-metylsulfonyletyl]-4-axetylaminisoindolin-1,3-dion triệt quang có thể dễ dàng được điều chế bằng cách sử dụng các phương pháp được mô tả trong patent Mỹ số 6,020,358, được đưa vào đây bằng cách viện dẫn toàn bộ. Chất đồng phân đối ảnh (+) tương ứng có thể được tách từ hợp chất triệt quang này bằng các kỹ thuật đã biết trong lĩnh vực này. Ví dụ bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, việc tạo các muối không đối xứng và sử dụng phương pháp sắc ký lỏng hiệu năng cao “HPLC” hoặc không đối xứng và việc tạo và kết tinh các muối không đối xứng. Xem, ví dụ: Jacques, J., *et al.*, *Enantiomers, Racemates and Resolutions* (Wiley Interscience, New York, 1981); Wilen, S. H., *et al.*, *Tetrahedron* 33:2725 (1977); Eliel, E. L., *Stereochemistry of Carbon Compounds* (McGraw Hill, NY, 1962); và Wilen, S. H., *Tables of Resolving Agents and Optical Resolutions* p. 268 (E.L. Eliel, Ed., Univ. of Notre Dame Press, Notre Dame, IN, 1972).

Theo phương pháp cụ thể, chất đồng phân đối ảnh (+) của 2-[1-(3-etoxy-4-metoxypheyl)-2-metylsulfonyletyl]-4-axetylaminisoindolin-1,3-dion được tổng hợp từ hợp chất anhydrit 3-axetamidophthalic và muối axit amin không đối xứng của hợp chất (S)-1-(3-etoxy-4-metoxypheyl)-2-metansulfonyletylamin (Hợp chất B).



Muối axit amin không đối xứng của hợp chất (S)-1-(3-etoxy-4-metoxyphenyl)-2-metansulfonyl-etylamin bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở các muối được tạo ra bởi các đồng phân L của alanin, arginin, asparagin, axit aspartic, xystein, glutamin, axit glutamic, glyxin, histidin, isoleuxin, leuxin, lysin, metionin, phenylalanin, prolin, serin, threonin, tryptophan, tyrosin, valin, ornithin, axit 4-aminobutyric, axit 2-aminoisobutyric, axit 3-aminopropionic, ornithin, norleuxin, norvalin, hydroxyprolin, sarcosin, xitruilin, axit xysteic, t-butylglyxin, t-butylalanin, phenylglyxin, xyclohexylalanin, và N-axetyl-L-leuxin. Muối axit amin không đối xứng đặc biệt là muối (S)-1-(3-etoxy-4-metoxyphenyl)-2-metansulfonyl-etylamin N-axetyl-L-leuxin, mà được tách ra từ 1-(3-etoxy-4-metoxyphenyl)-2-metansulfonyl-etylamin và N-axetyl-L-leuxin trong metanol.

Mặc dù các phương pháp này có thể và hữu ích để điều chế hợp chất A, nhưng có thể còn có nhiều phương pháp thay thế có thể dẫn đến sự tổng hợp hiệu quả, tiết kiệm chi phí, kinh tế và an toàn hơn.

Việc viện dẫn tài liệu bất kì trong phần tình trạng kỹ thuật của đơn không được hiểu là thừa nhận rằng tài liệu đó là tình trạng kỹ thuật của đơn.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Mục đích của sáng chế là đề xuất hợp chất trung gian chủ chốt trong việc điều chế Apremilast, cụ thể là aminosulfon (S)-1-(3-etoxy-4-metoxyphenyl)-2-metansulfonyl-etylamin (Hợp chất B), và quy trình điều chế hợp chất này mà tiết kiệm chi phí và dễ dàng mở rộng quy mô với các chất phản ứng thương mại, và không cần bước tách phân loại không đối xứng bất kỳ. Theo một phương án, sáng chế đề xuất quy trình điều chế các aminosulfon bao gồm các bước: (a) liên hợp benzonitril được thế tùy ý với dialkylsulfon; (b) thủy phân sản phẩm liên hợp này để tạo ra beta-ketosulfon; (c) cho beta-ketosulfon này phản ứng với chất hỗ trợ không đối xứng để tạo ra enamin không đối xứng; (d) khử enamin không đối xứng này để tạo ra aminosulfon được bảo vệ bằng nhóm N; và (e) tùy ý khử nhóm bảo vệ cho aminosulfon được bảo vệ bằng nhóm N.

Theo một phương án khác, sáng chế đề xuất quy trình điều chế các aminosulfon bao gồm các bước: (a) ngưng tụ chất hỗ trợ không đối xứng với aldehyt hoặc keton; (b) cộng tác nhân ái nhân vào sản phẩm ngưng tụ; và (c) khử nhóm bảo vệ cho sản phẩm cộng.

Theo các phương án khác nữa, sáng chế đề xuất quy trình điều chế các aminosulfon như được mô tả trong sơ đồ 1, trong đó R và R¹-R⁶ là như được mô tả dưới đây.

Theo các phương án khác nữa, sáng chế đề xuất quy trình điều chế các aminosulfon như được nêu trong các sơ đồ 2 và 3, trong đó R¹-R⁶ là như được mô tả dưới đây.

Theo một phương án khác nữa, các quy trình theo sáng chế đề xuất hữu ích để điều chế các aminosulfon hoặc muối được dùng, hydrat, solvat, hoặc dạng đa hình của chúng. Theo một phương án khác nữa, các quy trình theo sáng chế đề xuất hữu ích để điều chế các hợp chất hữu dụng để ngăn ngừa hoặc điều trị các bệnh hoặc tình trạng bệnh lý liên quan đến nồng độ hoặc hoạt tính cao bất thường của TNF- α . Theo một phương án khác nữa, các quy trình theo sáng chế đề xuất hữu ích để điều chế các hợp chất hữu dụng để điều trị hoặc ngăn ngừa các tình trạng viêm.

Mô tả chi tiết sáng chế

Thuật ngữ

Như được sử dụng trong bản mô tả này và trừ khi có quy định khác, thuật ngữ “halo”, “halogen”, hoặc thuật ngữ tương tự để chỉ -F, -Cl, -Br, hoặc -I.

Như được sử dụng trong bản mô tả này và trừ khi có quy định khác, thuật ngữ “halo có khối lượng phân tử thấp” để chỉ -F hoặc -Cl.

Như được sử dụng trong bản mô tả này và trừ khi có quy định khác, thuật ngữ “halo có khối lượng phân tử cao” để chỉ -Br hoặc -I.

Như được sử dụng trong bản mô tả này và trừ khi có quy định khác, thuật ngữ “alkyl” để chỉ mạch hydrocacbon bão hòa, hóa trị một, phân nhánh hoặc không phân nhánh. Ví dụ về các nhóm alkyl bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, các nhóm (C₁-C₆)alkyl, như metyl, etyl, propyl, isopropyl, 2-metyl-1-propyl, 2-metyl-2-propyl, 2-metyl-1-butyl, 3-metyl-1-butyl, 2-metyl-3-butyl, 2,2-dimetyl-1-propyl, 2-metyl-1-

pentyl, 3-metyl-1-pentyl, 4-metyl-1-pentyl, 2-metyl-2-pentyl, 3-metyl-2-pentyl, 4-metyl-2-pentyl, 2,2-dimetyl-1-butyl, 3,3-dimetyl-1-butyl, 2-etyl-1-butyl, butyl, isobutyl, *t*-butyl, pentyl, isopentyl, neopentyl, và hexyl. Các nhóm alkyl mạch dài hơn bao gồm các nhóm heptyl, octyl, nonyl và dexyl. Nhóm alkyl có thể được thể hoặc không được thể bằng một hoặc nhiều phần tử thể thích hợp.

Như được sử dụng trong bản mô tả này và trừ khi có quy định khác, thuật ngữ “alkoxy” để chỉ nhóm alkyl mà được liên kết với nhóm khác qua nguyên tử oxy (*tức là*, -O-alkyl). Nhóm alkoxy có thể được thể hoặc không được thể bằng một hoặc nhiều phần tử thể thích hợp. Ví dụ về các nhóm alkoxy bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, các nhóm (C₁-C₆)alkoxy, như -O-metyl, -O-etyl, -O-propyl, -O-isopropyl, -O-2-metyl-1-propyl, -O-2-metyl-2-propyl, -O-2-metyl-1-butyl, -O-3-metyl-1-butyl, -O-2-metyl-3-butyl, -O-2,2-dimetyl-1-propyl, -O-2-metyl-1-pentyl, 3-O-metyl-1-pentyl, -O-4-metyl-1-pentyl, -O-2-metyl-2-pentyl, -O-3-metyl-2-pentyl, -O-4-metyl-2-pentyl, -O-2,2-dimetyl-1-butyl, -O-3,3-dimetyl-1-butyl, -O-2-etyl-1-butyl, -O-butyl, -O-isobutyl, -O-*t*-butyl, -O-pentyl, -O-isopentyl, -O-neopentyl và -O-hexyl.

Như được sử dụng trong bản mô tả này và trừ khi có quy định khác, thuật ngữ “alkyl bậc thấp” để chỉ alkyl có từ 1 đến 4 nguyên tử cacbon. Ví dụ bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, metyl, etyl, propyl, isopropyl, isobutyl, và tertiary butyl (*t*Bu, hoặc *t*-butyl).

Như được sử dụng trong bản mô tả này và trừ khi có quy định khác, thuật ngữ “alkoxy bậc thấp” để chỉ nhóm alkyl bậc thấp mà được liên kết với nhóm khác qua nguyên tử oxy (*tức là*, -O-alkyl bậc thấp). Các ví dụ bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, metoxy, etoxy, propoxy, isopropoxy, isobutoxy, và tertiary butoxy (*t*OBu, hoặc *t*-butoxy).

Như được sử dụng trong bản mô tả này và trừ khi có quy định khác, thuật ngữ “rượu” để chỉ hợp chất bất kỳ được thể bằng nhóm -OH.

Trừ khi có quy định khác, các hợp chất được đề cập theo sáng chế, bao gồm các chất trung gian hữu ích để điều chế các hợp chất được đề cập theo sáng chế, mà chứa các nhóm chức có tính phản ứng (như, không chỉ giới hạn ở, các gốc carboxy, hydroxy, và amino) còn bao gồm các chất dẫn xuất được bảo vệ của chúng. “Các chất

dẫn xuất được bảo vệ” là các hợp chất mà trong đó vị trí hoặc các vị trí phản ứng bị phong bế bởi một hoặc nhiều nhóm bảo vệ (còn được gọi là nhóm phong bế). Các nhóm bảo vệ thích hợp cho các gốc carboxy bao gồm benzyl, *t*-butyl, và các nhóm tương tự. Các nhóm bảo vệ thích hợp cho các nhóm amino và amido bao gồm axetyl, *t*-butyloxycarbonyl, benzyloxycarbonyl, và các nhóm tương tự. Các nhóm bảo vệ thích hợp cho hydroxy bao gồm benzyl và các nhóm tương tự. Các nhóm bảo vệ thích hợp khác mà người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này đã biết. Việc chọn và sử dụng các nhóm bảo vệ và điều kiện phản ứng để đưa vào hoặc loại bỏ các nhóm bảo vệ được mô tả trong ấn phẩm: T. W. Green, “Protective Groups in Organic Synthesis”, Third Ed., Wiley, New York, 1999, được đưa vào đây bằng cách viện dẫn toàn bộ.

Như được sử dụng trong bản mô tả này và trừ khi có quy định khác, thuật ngữ “được thế” như được sử dụng để mô tả hợp chất hoặc gốc hóa học để chỉ ít nhất một nguyên tử hydro của hợp chất hoặc gốc hóa học đó được thay thế bằng gốc hóa học thứ hai. Theo một phương án, gốc hóa học thứ hai có thể là phần tử thế mong muốn bất kỳ mà không có tác dụng bất lợi lên hoạt tính mong muốn của hợp chất. Ví dụ về các phần tử thế là các phần tử thế được tìm thấy trong các hợp chất và phương án ví dụ được bộc lộ trong bản mô tả này, cũng như halo; C₁₋₈ alkyl; C₂₋₈ alkenyl; C₂₋₈ alkynyl; hydroxyl; C₁₋₆ alkoxy; amino; nitro; thiol; thioete; imin; xyano; amido; phosphonato; phosphin; carboxyl; thiocarbonyl; sulfonyl; sulfonamit; keton; aldehyt; este; oxygen (=O); haloalkyl (ví dụ, triflometyl); xycloalkyl carboxyclic, mà có thể là vòng đơn hoặc dung hợp hoặc đa vòng không dung hợp (ví dụ, xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl, hoặc xyclohexyl), hoặc heteroxycloalkyl, mà có thể là vòng đơn hoặc dung hợp hoặc đa vòng không dung hợp (ví dụ, pyrrolidiny, piperidiny, piperaziny, morpholiny, hoặc thiaziny); aryl carboxyclic hoặc heteroxyclic, vòng đơn hoặc dung hợp hoặc đa vòng không dung hợp (ví dụ, phenyl, naphtyl, pyrolyl, indolyl, furanyl, thiophenyl, imidazolyl, oxazolyl, isoxazolyl, thiazolyl, triazolyl, tetrazolyl, pyrazolyl, pyridiny, quinoliny, isoquinoliny, acridiny, pyraziny, pyridaziny, pyrimidiny, benzimidazolyl, benzothiophenyl, hoặc benzofuranyl); amino (bậc một, bậc hai hoặc bậc ba); o-alkyl bậc thấp; o-aryl, aryl; aryl-alkyl bậc thấp; CO₂CH₃; CONH₂; OCH₂CONH₂; NH₂; SO₂NH₂; OCHF₂; CF₃; OCF₃; -NH((C₁-C₈)alkyl); -N((C₁-C₈)alkyl)₂; -NH((C₆)aryl); -N((C₆)aryl)₂; -CHO; -CO((C₁-C₈)alkyl); -CO((C₆)aryl); -CO₂((C₁-C₈)alkyl); và -CO₂((C₆)aryl); và các gốc này cũng có thể được

thể tùy ý bằng cấu trúc vòng dung hợp hoặc cầu nối, ví dụ $-\text{OCH}_2\text{O}-$. Các phần tử thể này có thể tùy ý được thể thêm bằng phần tử thể được chọn từ các nhóm này.

Như được sử dụng trong bản mô tả này và trừ khi có quy định khác, hỗn hợp mà “gần như không chứa” hợp chất để chỉ hỗn hợp này chứa ít hơn 20% khối lượng, tốt hơn là ít hơn 10% khối lượng, thậm chí tốt hơn là ít hơn 5% khối lượng, và tốt nhất là ít hơn 3% khối lượng hợp chất này.

Như được sử dụng trong bản mô tả này và trừ khi có quy định khác, thuật ngữ “tinh khiết về hóa học lập thể” để chỉ hỗn hợp chứa một chất đồng phân lập thể của hợp chất và gần như không chứa các chất đồng phân lập thể khác của hợp chất đó. Theo các phương án nhất định được sử dụng trong bản mô tả này, hỗn hợp có lượng dư chất đồng phân đối ảnh (“ee”) khoảng 99%, 95%, 90%, 85%, hoặc 80% là tinh khiết về hóa học lập thể.

Như được sử dụng trong bản mô tả này và trừ khi có quy định khác, thuật ngữ “tinh khiết về mặt đồng phân đối ảnh” để chỉ hỗn hợp tinh khiết về đồng phân lập thể của hợp chất có một tâm không đối xứng.

Như được sử dụng trong bản mô tả này và trừ khi có quy định khác, thuật ngữ “triệt quang” hoặc “chất triệt quang” để chỉ khoảng 50% chất đồng phân đối ảnh và 50% chất đồng phân đối ảnh tương ứng đối với tất cả các tâm không đối xứng trong phân tử. Sáng chế đề xuất tất cả các hỗn hợp tinh khiết về mặt đồng phân đối ảnh, giàu đồng phân đối ảnh, tinh khiết về mặt đồng phân không đối quang, giàu đồng phân không đối quang và hỗn hợp triệt quang của hợp chất được đề xuất theo sáng chế.

Như được sử dụng trong bản mô tả này và trừ khi có quy định khác, thuật ngữ “(các) quy trình được đề xuất” chỉ các phương pháp được bộc lộ trong bản mô tả này mà hữu ích để điều chế hợp chất được đề xuất trong bản mô tả này. Các cải biến đối với các phương pháp được đề xuất theo sáng chế (ví dụ, nguyên liệu ban đầu, chất phản ứng, nhóm bảo vệ, dung môi, nhiệt độ, thời gian phản ứng, tinh chế) cũng được bao hàm trong các phương án của sáng chế.

Như được sử dụng trong bản mô tả này và trừ khi có quy định khác, thuật ngữ “bổ sung” hoặc tương tự để chỉ việc cho một chất phản ứng, thuốc thử, dung môi, chất xúc tác hoặc chất tương tự tiếp xúc với một chất phản ứng, thuốc thử, dung môi, chất xúc tác hoặc chất tương tự khác. Các chất phản ứng, thuốc thử, dung môi, chất xúc tác

hoặc các chất tương tự có thể được bổ sung riêng rẽ, đồng thời hoặc tách nhau và có thể được bổ sung theo thứ tự bất kỳ. Chúng có thể được bổ sung với sự có mặt hoặc không có mặt của nhiệt và có thể tùy ý được bổ sung trong môi trường khí trơ.

Như được sử dụng trong bản mô tả này và trừ khi có quy định khác, thuật ngữ “liên hợp” hoặc thuật ngữ tương tự để chỉ việc liên kết cộng hóa trị hai hoặc nhiều chất phản ứng qua (các) phản ứng hóa học. Liên kết này có thể được tạo điều kiện thuận lợi bằng (các) axit, (các) bazơ, (các) tác nhân hoạt hóa, (các) chất xúc tác, v.v.. Liên kết này có thể xảy ra với sự có mặt hoặc không có mặt của nhiệt, ánh sáng, âm thanh (sự truyền âm thanh), bức xạ vi sóng v.v. và có thể tùy ý xảy ra trong môi trường khí trơ.

Như được sử dụng trong bản mô tả này và trừ khi có quy định khác, phản ứng mà “gần như hoàn thành” hoặc được làm cho “gần như hoàn thành” để chỉ phản ứng có hiệu suất tạo ra sản phẩm mong muốn cao hơn 80%, tốt hơn là cao hơn 90%, thậm chí tốt hơn là cao hơn 95%, và tốt nhất là cao hơn 97%.

Như được sử dụng trong bản mô tả này và trừ khi có quy định khác, thuật ngữ “muối được dụng” chỉ muối điều chế từ axit hữu cơ hoặc vô cơ không độc được dụng. Các axit không độc thích hợp bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, axit axetic, benzensulfonic, benzoic, camphorsulfonic, xitric, etensulfonic, fumaric, gluconic, glutamic, bromhydric, clohydric, isethionic, lactic, maleic, malic, mandelic, metansulfonic, mucic, nitric, pamoic, pantothenic, phosphoric, succinic, sulfuric, tartaric, và *p*-toluensulfonic. Ví dụ, muối được dụng đặc biệt là muối của axit hydroclorua, maleic và tartaric.

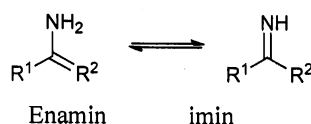
Như được sử dụng trong bản mô tả này và trừ khi có quy định khác, thuật ngữ “hydrat” để chỉ hợp chất được đề xuất hoặc muối của nó mà còn bao gồm lượng theo tỉ lượng và không theo tỉ lượng của nước được liên kết bởi các lực nội phân tử không cộng hóa trị.

Như được sử dụng trong bản mô tả này và trừ khi có quy định khác, thuật ngữ “solvat” để chỉ solvat được tạo ra từ sự kết hợp một hoặc nhiều phân tử dung môi với hợp chất theo sáng chế. Thuật ngữ “solvat” bao gồm hydrat (ví dụ, mono-hydrat, dihydrat, trihydrat, tetrahydrat, và các chất tương tự).

Như được sử dụng trong bản mô tả này và trừ khi có quy định khác, thuật ngữ “dạng đa hình” để chỉ dạng tinh thể rắn của hợp chất theo sáng chế hoặc phức hợp của

chúng. Các dạng đa hình khác nhau của cùng hợp chất có thể có các đặc tính vật lý, hóa học và/hoặc phổ học khác nhau.

Như được sử dụng trong bản mô tả này và trừ khi có quy định khác, thuật ngữ “chất hỗ biến” chỉ các dạng đồng phân của hợp chất mà có thể ở trạng thái cân bằng với dạng đồng phân khác. Nồng độ của các dạng đồng phân sẽ phụ thuộc vào môi trường mà hợp chất được tìm thấy và có thể khác nhau phụ thuộc vào, ví dụ, hợp chất ở dạng dung dịch hữu cơ hoặc trong nước. Ví dụ, enamin và imin có thể có các dạng đồng phân sau, được gọi là chất hỗ biến của nhau:



Như được sử dụng trong bản mô tả này và trừ khi có quy định khác, cụm từ “các bệnh hoặc tình trạng bệnh lý liên quan đến nồng độ hoặc hoạt tính cao bất thường của TNF- α ” để chỉ các bệnh hoặc tình trạng bệnh lý mà sẽ không xuất hiện, kéo dài hoặc gây ra các triệu chứng nếu nồng độ hoặc hoạt tính TNF- α thấp hơn, hoặc các bệnh hoặc tình trạng bệnh lý mà có thể được ngăn ngừa hoặc điều trị bằng việc hạ thấp nồng độ hoặc hoạt tính TNF- α .

Như được sử dụng trong bản mô tả này và trừ khi có quy định khác, thuật ngữ “điều trị”, “phép điều trị”, “việc điều trị”, hoặc tương tự chỉ việc làm giảm hoặc làm thuyên giảm sự tiến triển, mức độ trầm trọng và/hoặc sự kéo dài bệnh hoặc tình trạng bệnh lý, hoặc việc làm thuyên giảm một hoặc nhiều triệu chứng (tốt hơn là, một hoặc nhiều triệu chứng thấy rõ) của bệnh hoặc tình trạng bệnh lý nhờ việc dùng một hoặc nhiều liệu pháp (ví dụ, một hoặc nhiều tác nhân chữa bệnh như hợp chất được đề xuất theo sáng chế).

Như được sử dụng trong bản mô tả này và trừ khi có quy định khác, thuật ngữ “ngăn ngừa”, “sự ngăn ngừa”, “việc ngăn ngừa” hoặc tương tự chỉ việc làm giảm nguy cơ mắc hoặc nhiễm bệnh hoặc tình trạng bệnh lý định trước, hoặc việc làm giảm hoặc ức chế sự tái phát, khởi phát hoặc xuất hiện của một hoặc nhiều triệu chứng của bệnh hoặc tình trạng bệnh lý cho trước.

Dạng viết tắt hoặc ký hiệu cho các nhóm hoặc chất phản ứng có định nghĩa sau: ProtG = nhóm bảo vệ; Cbz = benzyloxycarbonyl; Boc = *t*-butyloxycarbonyl; Fmoc =

9-floenylmetoxycarbonyl; *p*-TsOH = axit *para*-toluensulfonic; TFA = axit trifloaxetic; TMSCl = trimetylsilyl clorua; DMAP = *N,N*-dimetylamino pyridin; DBU = 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en; CDI = 1,1'-carbonyldiimidazol; NBS = *N*-bromosuccinimit; VAZO® = 1,1'-azobis-(xyclohexancarbonitril); DMF = *N,N*-dimetylformamit; THF = tetrahydrofuran; DCM = diclometan; MTBE = metyl *tert*-butyl ete.

Nếu có sự không thống nhất giữa cấu trúc được mô tả và tên được đưa ra, sẽ ưu tiên cấu trúc được mô tả. Hơn thế nữa, nếu hóa học lập thể của cấu trúc hoặc một phần của nó không được chỉ rõ, ví dụ, bằng đường nét đậm hoặc nét đứt, cấu trúc hoặc phần của nó sẽ được hiểu là bao gồm tất cả các dạng đồng phân lập thể của nó.

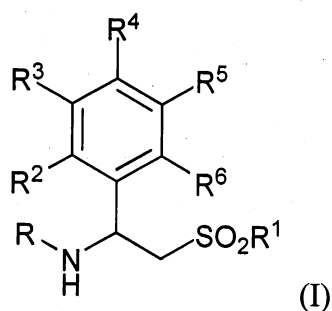
Các phương án được đề xuất theo sáng chế có thể được hiểu một cách đầy đủ hơn bằng cách tham chiếu đến phần mô tả chi tiết và các ví dụ minh họa sau, được dự tính để làm ví dụ minh họa cho các phương án không giới hạn của sáng chế.

Quy trình

Sáng chế đề xuất quy trình hiệu quả và tiết kiệm chi phí để sản xuất thương mại các aminosulfon không đối xứng, mà có thể là các chất trung gian để tổng hợp 2-[1-(3-etoxy-4-metoxyphenyl)-2-metylsulfonyletyl]-4-axetylaminoisoinolin-1,3-dion (Apremilast), hợp chất này là hữu dụng để ngăn ngừa hoặc điều trị các bệnh hoặc tình trạng bệnh lý liên quan đến nồng độ hoặc hoạt tính cao bất thường của TNF- α . Cụ thể, sáng chế đề xuất quy trình sản xuất thương mại (S)-1-(3-etoxy-4-metoxyphenyl)-2-metansulfonyletylamin (Hợp chất B).

Theo một số phương án, quy trình được đề xuất theo sáng chế sử dụng chất hỗ trợ không đối xứng để tạo ra tính không đối xứng và loại trừ nhu cầu về việc phân giải truyền thống. Theo các phương án khác, quy trình được đề xuất theo sáng chế sử dụng phản ứng chuyển amin nhờ enzym. Theo các phương án khác, quy trình được đề xuất theo sáng chế sử dụng phản ứng epoxy hóa không đối xứng và mở vòng.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất quy trình điều chế hợp chất có công thức I:



hoặc muối được dụng, hydrat, solvat, hoặc dạng đa hình của nó, trong đó:

R là $-\text{CH}(\text{C}_1\text{--C}_6\text{alkyl})\text{Ar}$ hoặc hydrogen;

R^1 là $\text{C}_1\text{--C}_6\text{alkyl}$;

mỗi R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , và R^6 ở mỗi lần xuất hiện độc lập là hydrogen, halo, $\text{C}_1\text{--C}_6\text{alkyl}$, $\text{C}_1\text{--C}_6\text{alkoxy}$, $-\text{CF}_3$, $-\text{CN}$ hoặc $-\text{NO}_2$; và

Ar là aryl,

quy trình này bao gồm các trình tự thay thế của các bước: (a) liên hợp benzonitril được thế tùy ý với dialkylsulfon; (b) thủy phân sản phẩm liên hợp này để tạo ra beta-ketosulfon; (c) cho beta-ketosulfon này phản ứng với chất hỗ trợ không đối xứng để tạo ra enamin không đối xứng; (d) khử enamin không đối xứng này để tạo ra aminosulfon được bảo vệ bằng nhóm N; và (e) tùy ý khử nhóm bảo vệ cho aminosulfon được bảo vệ bằng nhóm N.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất quy trình nêu trên để điều chế hợp chất có công thức I trong đó R là $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{phenyl}$.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất quy trình nêu trên để điều chế hợp chất có công thức I trong đó R là hydro.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất quy trình nêu trên để điều chế hợp chất có công thức I trong đó R^1 là $-\text{CH}_3$.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất quy trình nêu trên để điều chế hợp chất có công thức I trong đó mỗi R_2 , R_3 và R_6 là H và mỗi R_4 và R_5 là $\text{C}_1\text{--C}_6\text{alkoxy}$.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất quy trình nêu trên để điều chế hợp chất có công thức I trong đó R là $-\text{CH}(\text{C}_1\text{--C}_6\text{alkyl})\text{aryl}$, mỗi R_2 , R_3 và R_6 là H, R^1 là $\text{C}_1\text{--C}_6\text{alkyl}$, R^4 là $\text{C}_1\text{--C}_6\text{alkoxy}$, và R^5 là $\text{C}_1\text{--C}_6\text{alkoxy}$.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất quy trình nêu trên để điều chế hợp chất có công thức I trong đó R là $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{phenyl}$, mỗi R_2 , R_3 và R_6 là H, R^1 là $-\text{CH}_3$, R^4 là $-\text{OCH}_3$, và R^5 là $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$.

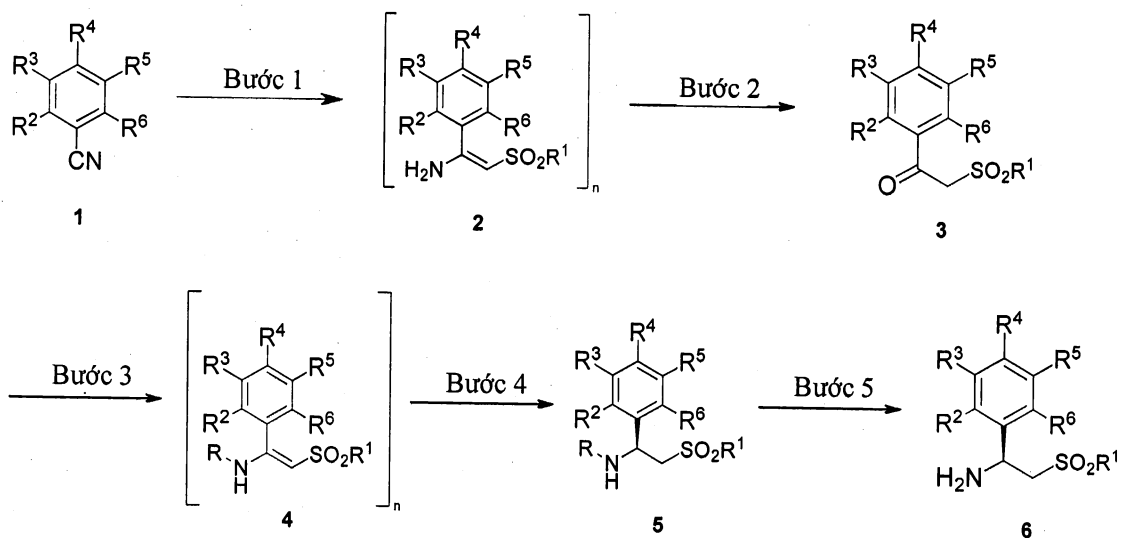
Theo một phương án, sáng chế đề xuất quy trình nêu trên để điều chế hợp chất có công thức I trong đó mỗi R, R_2 , R_3 và R_6 là H, R^1 là $\text{C}_1\text{--C}_6\text{alkyl}$, R^4 là $\text{C}_1\text{--C}_6\text{alkoxy}$, và R^5 là $\text{C}_1\text{--C}_6\text{alkoxy}$.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất quy trình nêu trên để điều chế hợp chất có công thức I trong đó mỗi R, R_2 , R_3 và R_6 là H, R^1 là $-\text{CH}_3$, R^4 là $-\text{OCH}_3$, và R^5 là $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$.

Theo một số phương án, bước liên hợp trong quy trình nêu trên diễn ra trong điều kiện bazơ. Theo một số phương án, bước thủy phân trong quy trình nêu trên diễn ra trong điều kiện axit. Theo một số phương án, bước phản ứng với chất hỗ trợ không đối xứng nêu trong quy trình trên xảy ra với sự có mặt của axit. Theo một số phương án, enamin không đối xứng được khử trong điều kiện đối xứng để tạo ra aminosulfon được bảo vệ bằng nhóm N.

Theo một phương án, benzonitril là 3-etoxy-4-metoxybenzonitril. Theo một phương án, dialkylsulfon là dimethylsulfon. Theo một phương án, chất hỗ trợ không đối xứng là (S)- α -methylbenzylamin, còn được biết là (S)-phenyletylamin. Theo một phương án, chất hỗ trợ không đối xứng là (R)-tert-butylsulfinamid. Theo một phương án, axit được sử dụng khi phản ứng với chất hỗ trợ không đối xứng là axit Lewis. Theo một phương án, axit được sử dụng khi phản ứng với chất hỗ trợ không đối xứng là titan tetraethoxit của axit Lewis ($\text{Ti}(\text{OEt})_4$). Theo một phương án, axit được sử dụng khi phản ứng với chất hỗ trợ không đối xứng là axit Bronsted axit *para*-toluensulfonic (*p*-TsOH). Theo một phương án, việc khử bảo vệ aminosulfon được bảo vệ bằng nhóm N là thông qua việc khử benzyl hóa. Theo một phương án, việc khử benzyl hóa là thông qua quá trình hydro hóa xúc tác. Theo một phương án, tác nhân khử là natri bohydrua (NaBH_4).

Theo một số phương án, sáng chế đề xuất quy trình điều chế các aminosulfon bao gồm việc khử chọn lọc đồng phân không đối quang enamin có nguồn gốc từ chất hỗ trợ không đối xứng như được minh họa trên Sơ đồ 1 dưới đây.



Sơ đồ 1

Theo các phương án này, mỗi R, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, và R⁶ là như được định nghĩa trên đây. Theo một phương án của sơ đồ 1, Bước 1 được xác định là bước liên hợp, Bước 2 là bước thủy phân enamin, Bước 3 là bước tạo enamin với chất hỗ trợ không đối xứng, Bước 4 là bước khử chọn lọc đồng phân không đối quang enamin, và Bước 5 là bước khử nhóm bảo vệ tùy ý cho aminosulfon được bảo vệ bằng nhóm N.

Theo một phương án của sơ đồ 1, trong Bước 1, dimetylsulfon (R¹ = -CH₃) được khử proton bằng butyllithi, và cộng 3-etoxy-4-metoxybenzonitril **1** (trong đó R² = R³ = R⁶ = H; R⁴ = -OCH₃, R⁵ = -OCH₂CH₃) vào anion thu được. Sau đó, enamin **2** thu được (trong đó R¹ = -CH₃) được thủy phân trong Bước 2 bằng dung dịch HCl trong nước để tạo ra β-ketosulfon **3**. Sau đó các chất trung gian này được cho phản ứng trong Bước 3 với chất hỗ trợ không đối xứng (S)-α-metylbenzylamin với sự có mặt của 2,0 đương lượng titan tetraetoxit hoặc lượng chất xúc tác (0,2 đương lượng) axit para-toluensulfonic để tạo ra enamin không đối xứng **4** (trong đó R = (S)-α-metylbenzyl), mà không được tách, nhưng thay vào đó được khử *in situ* trong Bước 4 bằng cách bổ sung natri bohydrua và axit axetic, để tạo ra amino sulfon được bảo vệ bởi nhóm benzyl **5**. Theo một phương án, hợp chất **5** có thể tùy ý được tinh chế bằng cách chuyển hóa thành muối (ví dụ, muối hydroclorua), sau đó tách (ví dụ, dưới dạng isopropanol solvat của muối HCl). Trong Bước 5 cuối, việc khử nhóm benzyl bằng cách hydro hóa xúc tác trên chất xúc tác 10% Pd-C hoặc 5% Pd-C trong metanol một cách chọn lọc loại bỏ nhóm α-metylbenzyl "R" và tạo ra aminosulfon **6**, là hợp chất B (trong đó R = R² = R³ = R⁶ = H; R¹ = -CH₃, R⁴ = -OCH₃, R⁵ = -OCH₂CH₃).

Theo một phương án, sáng chế đề xuất quy trình nêu trên để điều chế hợp chất có công thức I trong đó R là $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{phenyl}$.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất quy trình nêu trên để điều chế hợp chất có công thức I trong đó R là hydro.

Theo một phương án của sơ đồ 1, sáng chế đề xuất quy trình nêu trên để điều chế hợp chất có công thức I trong đó R^1 là $-\text{CH}_3$.

Theo một phương án của sơ đồ 1, sáng chế đề xuất quy trình nêu trên để điều chế hợp chất có công thức I trong đó mỗi R_2 , R_3 và R_6 là H và mỗi R_4 và R_5 là $\text{C}_1\text{-C}_6\text{alkoxy}$.

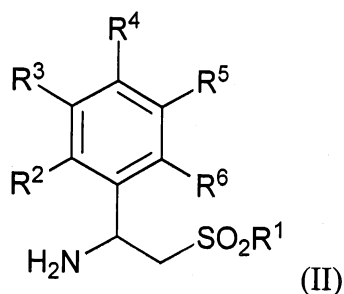
Theo một phương án của sơ đồ 1, sáng chế đề xuất quy trình nêu trên để điều chế hợp chất có công thức I trong đó R là $-\text{CH}(\text{C}_1\text{-C}_6\text{alkyl})\text{aryl}$, mỗi R_2 , R_3 và R_6 là H, R^1 là $\text{C}_1\text{-C}_6\text{alkyl}$, R^4 là $\text{C}_1\text{-C}_6\text{alkoxy}$, và R^5 là $\text{C}_1\text{-C}_6\text{alkoxy}$.

Theo một phương án của sơ đồ 1, sáng chế đề xuất quy trình nêu trên để điều chế hợp chất có công thức I trong đó R là $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{phenyl}$, mỗi R_2 , R_3 và R_6 là H, R^1 là $-\text{CH}_3$, R^4 là $-\text{OCH}_3$, và R^5 là $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$.

Theo một phương án của sơ đồ 1, sáng chế đề xuất quy trình nêu trên để điều chế hợp chất có công thức I trong đó mỗi R, R_2 , R_3 và R_6 là H, R^1 là $\text{C}_1\text{-C}_6\text{alkyl}$, R^4 là $\text{C}_1\text{-C}_6\text{alkoxy}$, và R^5 là $\text{C}_1\text{-C}_6\text{alkoxy}$.

Theo một phương án của sơ đồ 1, sáng chế đề xuất quy trình nêu trên để điều chế hợp chất có công thức I trong đó mỗi R, R_2 , R_3 và R_6 là H, R^1 là $-\text{CH}_3$, R^4 là $-\text{OCH}_3$, và R^5 là $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$.

Theo một phương án khác, sáng chế đề xuất quy trình điều chế hợp chất có công thức II:



hoặc muối được dụng, hydrat, solvat, hoặc dạng đa hình của nó, trong đó:

R¹ là C₁–C₆alkyl; và

mỗi R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , và R^6 ở mỗi lần xuất hiện độc lập là hydrogen, halo, C_1 - C_6 alkyl, C_1 - C_6 alkoxy, $-CF_3$, $-CN$ hoặc $-NO_2$;

quy trình này bao gồm các trình tự thay thế của các bước: (a) ngưng tụ chất hỗ trợ không đối xứng với aldehyt hoặc keton; (b) cộng tác nhân ái nhân vào sản phẩm ngưng tụ; và (c) khử nhóm bảo vệ cho sản phẩm cộng.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất quy trình nêu trên để điều chế hợp chất có công thức II trong đó R^1 là $-CH_3$.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất quy trình nêu trên để điều chế hợp chất có công thức II trong đó mỗi R_2 , R_3 và R_6 là H và mỗi R_4 và R_5 là C_1 - C_6 alkoxy.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất quy trình nêu trên để điều chế hợp chất có công thức II trong đó mỗi R_2 , R_3 và R_6 là H; R^1 là C_1 - C_6 alkyl, R^4 là C_1 - C_6 alkoxy, và R^5 là C_1 - C_6 alkoxy.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất quy trình nêu trên để điều chế hợp chất có công thức II trong đó mỗi R_2 , R_3 và R_6 là H; R^1 là $-\text{CH}_3$, $R^4 = -\text{OCH}_3$, và R^5 là $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$.

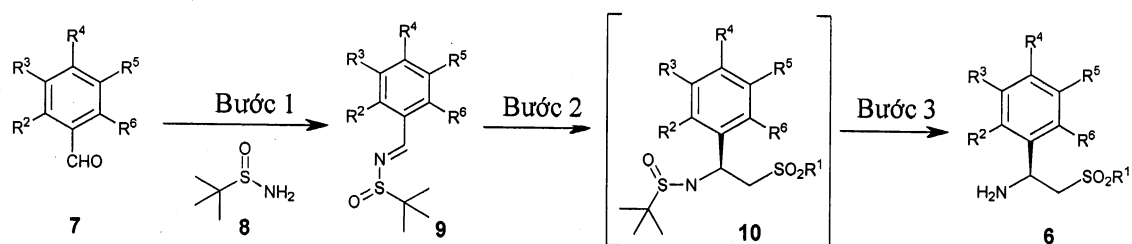
Theo một số phương án, phản ứng cộng trong quy trình nêu trên diễn ra trong điều kiện bazơ. Theo một số phương án, phản ứng khử nhóm bảo vệ cho sản phẩm cộng diễn ra trong điều kiện axit.

Theo một phương án của quy trình này, aldehyt là 3-etoxy-4-metoxymethylbenzaldehyt. Theo một phương án của quy trình này, chất bổ trợ không đối xứng là (R)-(+)-tertiarybutylsulfinamid hoặc (R)-tert-butylsulfinamid (còn gọi là chất bổ trợ Ellman). Xem tài liệu: Liu et al., JACS, (1997) 119:9913. Theo một phương án khác của quy trình này, chất bổ trợ không đối xứng là (S)- α -methylbenzylamin. Theo một phương án của quy trình này, tác nhân ái nhân là anion lithi của dimetylsulfon, mà có thể tùy ý được điều chế bằng cách khử proton bằng butyllithi.

Phản ứng ngưng tụ tert-butanesulfinamit có bán trên thị trường với các aldehyt và keton diễn ra trong các điều kiện ôn hòa và tạo ra tert-butanesulfinyl imin với hiệu suất cao. Nhóm tert-butanesulfinyl hoạt hóa các imin này để cộng hợp nhiều lớp tác nhân ái nhân khác nhau. Việc loại bỏ nhóm tert-butanesulfinyl sau đó trong các điều

kiện ôn hòa dễ dàng tạo ra các sản phẩm amin. Các imin tert-butanesulfinyl này được sử dụng làm chất trung gian trong quá trình tổng hợp không đối xứng nhiều khối cấu trúc linh hoạt (Ellman et al., *Acc. Chem. Res.*, (2002) 35:984) bao gồm các beta-axit amin và este (xem, ví dụ: Jacobsen and Skrydstrup, *J. Org. Chem.*, (2003) 68:7122; Tang and Ellman, *J. Org. Chem.*, (2002) 67:7819; Tang and Ellman, *J. Org. Chem.*, (1999) 64:12).

Theo một số phương án, sáng chế đề xuất quy trình điều chế các aminosulfon bao gồm phản ứng cộng chọn lọc đồng phân không đối quang vào imin có nguồn gốc từ chất hỗ trợ không đối xứng như được minh họa trên Sơ đồ 2 dưới đây.



Sơ đồ 2

Theo các phương án này, mỗi R¹, R², R³, R⁴, R⁵, và R⁶ ở mỗi lần xuất hiện là như được định nghĩa trên đây. Theo một phương án của sơ đồ 2, Bước 1 là việc tạo ra imin, Bước 2 là cộng hợp chọn lọc đồng phân không đối quang, Bước 3 là khử nhóm bảo vệ cho aminosulfon được bảo vệ bằng nhóm N.

Theo một phương án của sơ đồ 2, trong bước 1, 3-etoxy-4-metoxymethylbenzaldehyt 7 (trong đó R² = R³ = R⁶ = H; R⁴ = -OCH₃, R⁵ = -OCH₂CH₃) được ngưng tụ với (R)-(+)-tertiarybutylsulfinamid (còn gọi là chất hỗ trợ Ellman) 8 để tạo ra imin 9. Trong bước 2, dimethylsulfon (R¹ = -CH₃) được khử proton bằng butyllithi, sau đó được cộng vào imin 9. Trong Bước 3 cuối cùng, chất trung gian của sản phẩm cộng thu được 10 được khử nhóm bảo vệ trong các điều kiện ôn hòa (ví dụ, HCl trong metanol) để tạo ra aminosulfon 6, là hợp chất B (trong đó R² = R³ = R⁶ = H; R¹ = -CH₃, R⁴ = -OCH₃, R⁵ = -OCH₂CH₃).

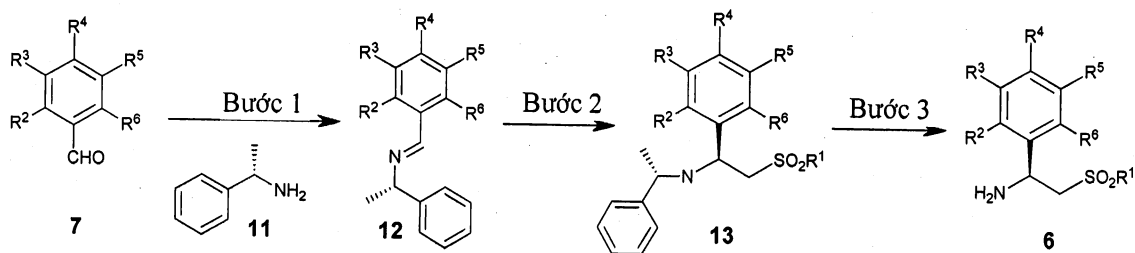
Theo một phương án của sơ đồ 2, sáng chế đề xuất quy trình nêu trên để điều chế hợp chất có công thức II trong đó R¹ là -CH₃.

Theo một phương án của sơ đồ 2, sáng chế đề xuất quy trình nêu trên để điều chế hợp chất có công thức II trong đó mỗi R_2 , R_3 và R_6 là H và mỗi R_4 và R_5 là C_1 - C_6 alkoxy.

Theo một phương án của sơ đồ 2, sáng chế đề xuất quy trình nêu trên để điều chế hợp chất có công thức II trong đó mỗi R_2 , R_3 và R_6 là H; R^1 là C_1 - C_6 alkyl, R^4 là C_1 - C_6 alkoxy, và R^5 là C_1 - C_6 alkoxy.

Theo một phương án của sơ đồ 2, sáng chế đề xuất quy trình nêu trên để điều chế hợp chất có công thức II trong đó mỗi R_2 , R_3 và R_6 là H; R^1 là $-CH_3$, R^4 là $-OCH_3$, và R^5 là $-OCH_2CH_3$.

Theo một số phương án, sáng chế đề xuất quy trình điều chế các aminosulfon bao gồm phản ứng cộng chọn lọc đồng phân không đối quang vào imin có nguồn gốc từ chất hỗ trợ không đối xứng như được minh họa trên Sơ đồ 3 dưới đây.



Sơ đồ 3

Theo các phương án này, mỗi R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , và R^6 ở mỗi lần xuất hiện là như được định nghĩa trên đây. Theo một phương án của sơ đồ 3, Bước 1 là tạo ra imin, Bước 2 là phản ứng cộng chọn lọc đồng phân không đối quang, Bước 3 là phản ứng khử nhóm bảo vệ cho aminosulfon được bảo vệ bằng nhóm N.

Theo một phương án của sơ đồ 3, trong bước 1, 3-etoxy-4-metoxybenzaldehyt 7 (trong đó $R^2 = R^3 = R^6 = H$; $R^4 = -OCH_3$, $R^5 = -OCH_2CH_3$) được ngưng tụ với (S)- α -metylbenzylamin 11 để tạo ra imin 12. Trong bước 2, dimetylsulfon ($R^1 = -CH_3$) được khử proton bằng butyllithi, sau đó được cộng vào imin 12 (ví dụ về phản ứng cộng chọn lọc đồng phân không đối quang vào imin xem, ví dụ: Patent Mỹ số 5,932,749, trong đó allyl Grignard được cộng vào (S)- α -metylbenzylamin của 3,4-metylenedioxybenzaldehyt với hiệu suất 82% và 99% lượng dư chất đồng phân không đối quang). Trong Bước 3 cuối cùng, chất trung gian của sản phẩm cộng thu được 13 (lưu ý rằng sản phẩm này giống với sản phẩm mà có thể thu được dưới dạng Hợp chất

5 theo một số phương án của sơ đồ 1 trên đây) được khử nhóm bảo vệ (ví dụ, phản ứng hydro hóa có xúc tác) để tạo ra aminosulfon 6, là hợp chất B (trong đó $R^2 = R^3 = R^6 = H$; $R^1 = -CH_3$, $R^4 = -OCH_3$, $R^5 = -OCH_2CH_3$).

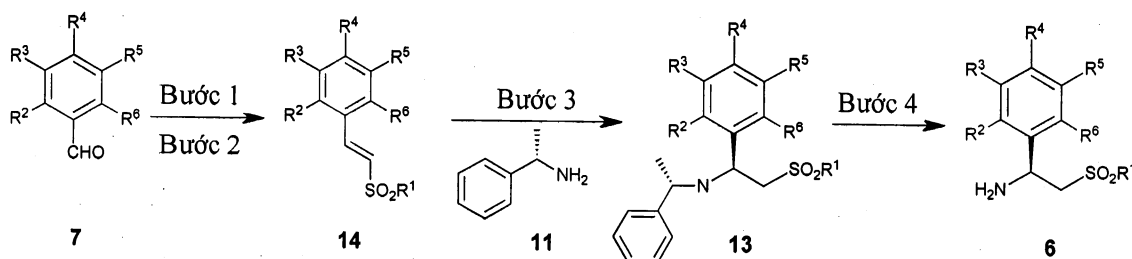
Theo một phương án của sơ đồ 3, sáng chế đề xuất quy trình nêu trên để điều chế hợp chất có công thức II trong đó R^1 là $-CH_3$.

Theo một phương án của sơ đồ 3, sáng chế đề xuất quy trình nêu trên để điều chế hợp chất có công thức II trong đó mỗi R_2 , R_3 và R_6 là H và mỗi R_4 và R_5 là C_1 - C_6 alkoxy.

Theo một phương án của sơ đồ 3, sáng chế đề xuất quy trình nêu trên để điều chế hợp chất có công thức II trong đó mỗi R_2 , R_3 và R_6 là H; R^1 là C_1 - C_6 alkyl, R^4 là C_1 - C_6 alkoxy, và R^5 là C_1 - C_6 alkoxy.

Theo một phương án của sơ đồ 3, sáng chế đề xuất quy trình nêu trên để điều chế hợp chất có công thức II trong đó mỗi R_2 , R_3 và R_6 là H; R^1 là $-CH_3$, R^4 là $-OCH_3$, và R^5 là $-OCH_2CH_3$.

Theo một phương án khác, sáng chế đề xuất quy trình điều chế các aminosulfon bao gồm phản ứng cộng chọn lọc đồng phân không đối quang vào chất hỗ trợ không đối xứng tạo ra sulfon đối xứng như được minh họa trên Sơ đồ 4 dưới đây.



Sơ đồ 4

Theo các phương án này, mỗi R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , và R^6 ở mỗi lần xuất hiện là như được định nghĩa trên đây. Theo một phương án của sơ đồ 4, Bước 1 là phản ứng cộng ái nhân, Bước 2 là phản ứng khử nước, Bước 3 là phản ứng cộng chọn lọc đồng phân không đối quang, và Bước 4 là phản ứng khử nhóm bảo vệ cho aminosulfon được bảo vệ bằng nhóm N.

Theo một phương án của sơ đồ 4, trong các bước 1 và 2, hợp chất 3-etoxy-4-metoxibenzaldehyt 7 (trong đó $R^2 = R^3 = R^6 = H$; $R^4 = -OCH_3$, $R^5 = -OCH_2CH_3$) được

ngưng tụ với dialkylsulfon (ví dụ, dimethylsulfon được khử proton bằng butyllithi, trong đó $R^1 = -CH_3$), để tạo ra α,β - styryl sulfon không bão hòa **1**, Trong bước 3, chất bổ trợ không đối xứng (S)- α -methylbenzylamin **11**, mà có thể được khử proton (ví dụ, bằng bazơ butyllithi) hoặc ở dạng trung hòa, được cộng vào sản phẩm cộng **14** để tạo ra sản phẩm trung gian **13** (lưu ý rằng sản phẩm này cũng là sản phẩm mà có thể thu được dưới dạng Hợp chất 5 theo các phương án nhất định của sơ đồ 1 trên đây). Trong Bước 4 cuối cùng, sản phẩm **13** được khử nhóm bảo vệ (ví dụ, hydro hóa xúc tác) để tạo ra aminosulfon **6**, là hợp chất B (trong đó $R^2 = R^3 = R^6 = H$; $R^1 = -CH_3$, $R^4 = -OCH_3$, $R^5 = -OCH_2CH_3$).

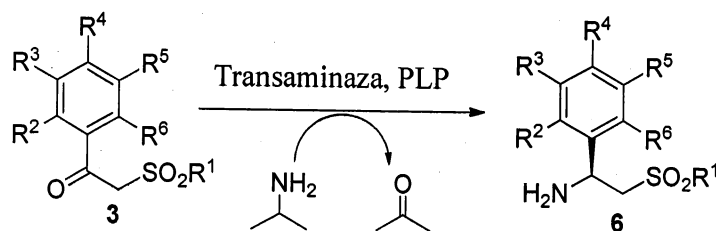
Theo một phương án của sơ đồ 4, sáng chế đề xuất quy trình nêu trên để điều chế hợp chất có công thức II trong đó R^1 là $-CH_3$.

Theo một phương án của sơ đồ 4, sáng chế đề xuất quy trình nêu trên để điều chế hợp chất có công thức II trong đó mỗi R_2, R_3 và R_6 là H và mỗi R_4 và R_5 là C_1-C_6 alkoxy.

Theo một phương án của sơ đồ 4, sáng chế đề xuất quy trình nêu trên để điều chế hợp chất có công thức II trong đó mỗi R_2, R_3 và R_6 là H; R^1 là C_1-C_6 alkyl, R^4 là C_1-C_6 alkoxy, và R^5 là C_1-C_6 alkoxy.

Theo một phương án của sơ đồ 4, sáng chế đề xuất quy trình nêu trên để điều chế hợp chất có công thức II trong đó mỗi R_2, R_3 và R_6 là H; R^1 là $-CH_3$, R^4 là $-OCH_3$, và R^5 là $-OCH_2CH_3$.

Theo các phương án khác, sáng chế đề xuất quy trình điều chế các aminosulfon bao gồm phản ứng chuyển amin nhờ enzym như được minh họa trên Sơ đồ 5 dưới đây.



Sơ đồ 5

Theo các phương án này, mỗi R^1, R^2, R^3, R^4, R^5 , và R^6 ở mỗi lần xuất hiện là như được định nghĩa trên đây. Quá trình sản xuất amin nhờ chất xúc tác sinh học sử dụng các enzym thuộc lớp transaminaza, mà chuyển nhóm amin từ hợp chất hữu cơ

cho như isopropyl amin đến hợp chất nhận là keton hoặc aldehyt (*Curr. Org. Chem.*, (2010), 14:1914-1927; ví dụ về sự chuyển nhóm amin nhờ enzym trong bước tạo ra API, xem *Angew. Chem. Int. Ed.*, (2011), 50:1974-1976). Theo một số phương án theo sáng chế, cơ chất sẽ là β -ketosulfon **3**, cũng là chất trung gian trong các sơ đồ được mô tả trong bản mô tả này.

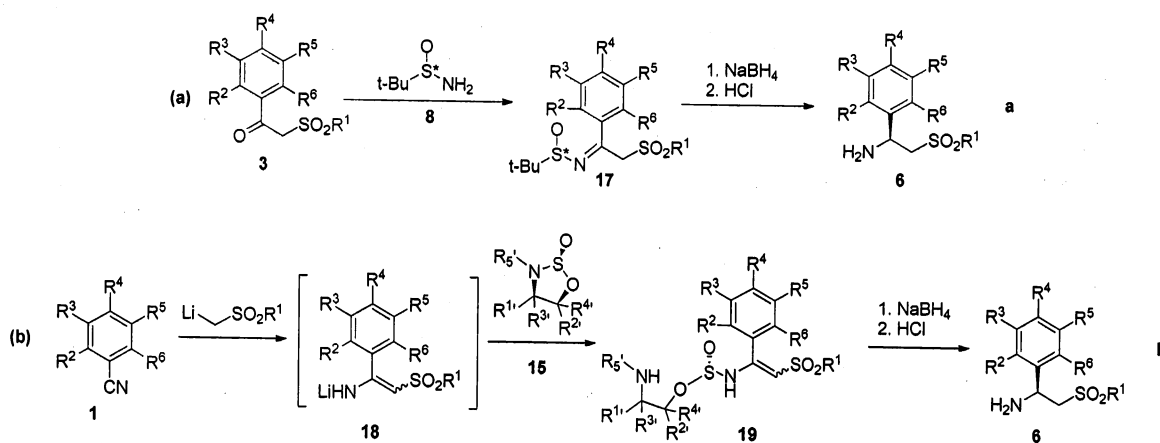
Theo một phương án của sơ đồ 5, sáng chế đề xuất quy trình nêu trên để điều chế hợp chất có công thức II trong đó R^1 là $-\text{CH}_3$.

Theo một phương án của sơ đồ 5, sáng chế đề xuất quy trình nêu trên để điều chế hợp chất có công thức II trong đó mỗi R_2 , R_3 và R_6 là H và mỗi R_4 và R_5 là $\text{C}_1\text{--C}_6$ alkoxy.

Theo một phương án của sơ đồ 5, sáng chế đề xuất quy trình nêu trên để điều chế hợp chất có công thức II trong đó mỗi R_2 , R_3 và R_6 là H; R^1 là $\text{C}_1\text{--C}_6$ alkyl, R^4 là $\text{C}_1\text{--C}_6$ alkoxy, và R^5 là $\text{C}_1\text{--C}_6$ alkoxy.

Theo một phương án của sơ đồ 5, sáng chế đề xuất quy trình nêu trên để điều chế hợp chất có công thức II trong đó mỗi R_2 , R_3 và R_6 là H; R^1 là $-\text{CH}_3$, R^4 là $-\text{OCH}_3$, và R^5 là $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$.

Theo các phương án khác, sáng chế đề xuất quy trình điều chế các aminosulfon bao gồm phản ứng khử bohđrua chọn lọc đồng phân không đối quang của sản phẩm cộng chất hỗ trợ không đối xứng như được minh họa trên Sơ đồ 6 dưới đây.



Sơ đồ 6

Theo các phương án này, mỗi R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , và R^6 ở mỗi lần xuất hiện là như được định nghĩa trên đây. Mỗi R^1 đến R^4 ở mỗi lần xuất hiện độc lập là hydro

hoặc C_1 - C_6 alkyl. Theo các phương án nhất định của sơ đồ 6a, β -ketosulfon **3** được ngưng tụ với sulfinamit không đối xứng **8**. Sau đó, sulfinyl imin không đối xứng **17** thu được được khử chọn lọc đồng phân không đối quang nhờ sử dụng natri bohydrua để tạo ra aminosulfon **6**, tương tự với đường được mô tả trên sơ đồ 1 trong đó chất hỗ trợ không đối xứng là sulfinamit chứ không phải là α -methylbenzylamin. Theo một phương án của sơ đồ 6a, sulfonamit không đối xứng **8** là chất hỗ trợ Ellman, tert-butylsulfinamit. Theo một phương án khác, như được minh họa trên Sơ đồ 6b, lithi enamat **18** thu được từ việc liên hợp benzonitril **1** với dialkylsulfon mà được khử proton bằng butyllithi được cho phản ứng với dẫn xuất oxathiazolidin-2-oxit không đối xứng **15** để tạo ra sulfinat ketimin **19**, chất này sau đó trải qua quá trình khử chọn lọc đồng phân không đối quang khi xử lý bằng natri bohydrua để tạo ra aminosulfon **6** (xem, ví dụ: *Org. Proc. Res. Dev.*, (2006), 10:327-333).

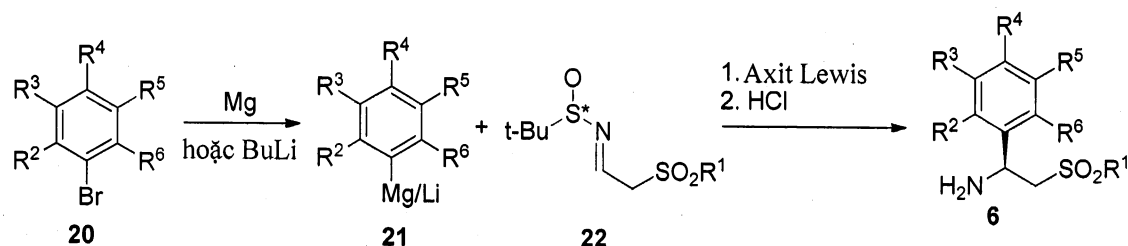
Theo một phương án của sơ đồ 6, sáng chế đề xuất quy trình nêu trên để điều chế hợp chất có công thức II trong đó R^1 là $-CH_3$.

Theo một phương án của sơ đồ 6, sáng chế đề xuất quy trình nêu trên để điều chế hợp chất có công thức II trong đó mỗi R_2 , R_3 và R_6 là H và mỗi R_4 và R_5 là C_1 - C_6 alkoxy.

Theo các phương án nhất định của sơ đồ 6, sáng chế đề xuất quy trình nêu trên để điều chế hợp chất có công thức II trong đó mỗi R_2 , R_3 và R_6 là H; R^1 là C_1 - C_6 alkyl, R^4 là C_1 - C_6 alkoxy, và R^5 là C_1 - C_6 alkoxy.

Theo các phương án nhất định của sơ đồ 6, sáng chế đề xuất quy trình nêu trên để điều chế hợp chất có công thức II trong đó mỗi R_2 , R_3 và R_6 là H; R^1 là $-CH_3$, R^4 là $-OCH_3$, và R^5 là $-OCH_2CH_3$.

Theo các phương án khác nữa, sáng chế đề xuất quy trình điều chế các aminosulfon bao gồm phản ứng cộng chọn lọc đồng phân không đối quang anion aryl vào aldimin với chất hỗ trợ không đối xứng như được minh họa trên Sơ đồ 7 dưới đây.



Sơ đồ 7

Theo các phương án này, mỗi R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , và R^6 ở mỗi lần xuất hiện là như được định nghĩa trên đây. Theo các phương án nhất định của sơ đồ 7, aren được kim loại hóa **21** được tạo ra từ bromobenzen **20** được cho phản ứng với chất dẫn xuất sulfinylimin không đối xứng **22** của 2-(metylsulfonyl)axetaldehyt (ví dụ, tert-butyl sulfinylimin không đối xứng). Theo một số phương án của sơ đồ 7, cần hoạt hóa sulfinyl imin, ví dụ bằng axit Lewis như bo triflorua. Phản ứng cộng chọn lọc đồng phân không đối quang tạo ra sulfonamit, và phản ứng thủy phân sau đó tạo ra aminosulfon không đối xứng **6**. Các biến đổi tương tự đã được thông báo trong tài liệu (*JACS*, (1997), 119:9913-9914; *Tet. Lett.*, (2001), 42:2051-2054).

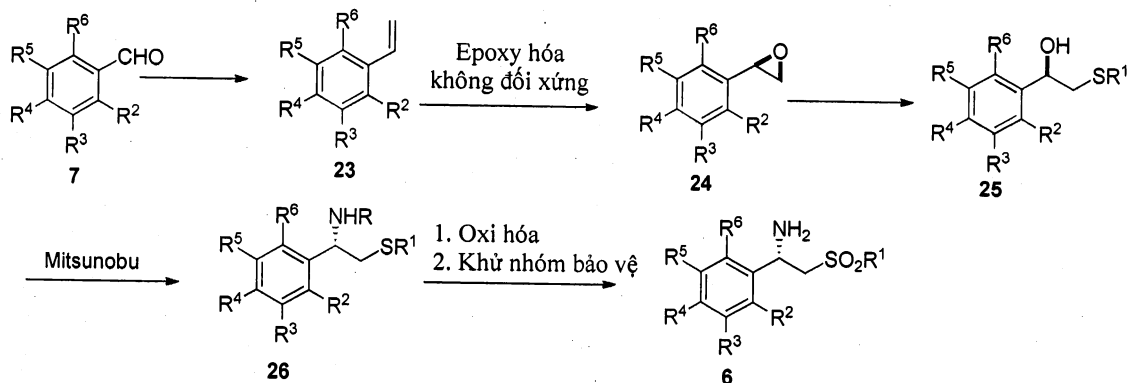
Theo một phương án của sơ đồ 7, sáng chế đề xuất quy trình nêu trên để điều chế hợp chất có công thức II trong đó R^1 là $-\text{CH}_3$.

Theo một phương án của sơ đồ 7, sáng chế đề xuất quy trình nêu trên để điều chế hợp chất có công thức II trong đó mỗi R_2 , R_3 và R_6 là H và mỗi R_4 và R_5 là $\text{C}_1\text{--C}_6\text{alkoxy}$.

Theo một phương án của sơ đồ 7, sáng chế đề xuất quy trình nêu trên để điều chế hợp chất có công thức II trong đó mỗi R_2 , R_3 và R_6 là H; R^1 là $\text{C}_1\text{--C}_6\text{alkyl}$, R^4 là $\text{C}_1\text{--C}_6\text{alkoxy}$, và R^5 là $\text{C}_1\text{--C}_6\text{alkoxy}$.

Theo một phương án của sơ đồ 7, sáng chế đề xuất quy trình nêu trên để điều chế hợp chất có công thức II trong đó mỗi R_2 , R_3 và R_6 là H; R^1 là $-\text{CH}_3$, R^4 là $-\text{OCH}_3$, và R^5 là $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$.

Theo một phương án khác, sáng chế đề xuất quy trình điều chế các aminosulfon bao gồm phản ứng epoxy hóa không đối xứng và mở vòng với tác nhân ái nhân là lưu huỳnh như được minh họa trên Sơ đồ 8 dưới đây.



Sơ đồ 8

Theo các phương án này, mỗi R^1, R^2, R^3, R^4, R^5 , và R^6 ở mỗi lần xuất hiện là như được định nghĩa trên đây. Theo các phương án nhất định của sơ đồ 8, sự chuyển hóa benzaldehyt **7** thành styren **23** tương ứng có thể đạt được bằng nhiều phản ứng metylen hóa khác nhau, ví dụ phản ứng Wittig. Quá trình epoxit hóa không đối xứng sau đó tạo ra epoxit không đối xứng **24**; các phương pháp khác nhau để epoxit hóa không đối xứng styren để tạo ra các styren oxit giàu đồng phân đối ảnh được biết trong tài liệu (*Tet.*, (2010), 66:6309–6320; *J. Inorg. Organomet. Polym.*, (2010), 20:675–683). Epoxit này có thể được mở vòng bằng tác nhân ái nhân lưu huỳnh như thiometoxit ($R^1 = -CH_3$) để tạo ra chất dẫn xuất 2-(alkylthio)etanol **25**. Sự chuyển hóa qua lại nhóm chức thông thường, như bằng phản ứng Mitsunobu, được sử dụng để chuyển hóa rượu thành amin **26** (tự do hoặc được bảo vệ), với sự giữ nguyên hoặc nghịch đảo cấu hình nếu cần. Việc oxy hóa sulfua thành sulfon, tiếp theo bằng việc khử bảo vệ nitơ tùy ý tạo ra aminosulfon không đối xứng **6**.

Theo một phương án của sơ đồ 8, sáng chế đề xuất quy trình nêu trên để điều chế hợp chất có công thức II trong đó R^1 là $-CH_3$.

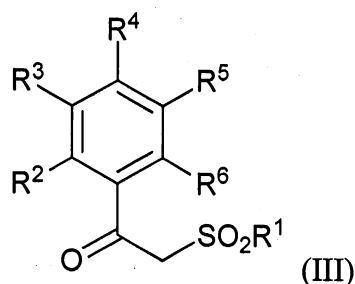
Theo một phương án của sơ đồ 8, sáng chế đề xuất quy trình nêu trên để điều chế hợp chất có công thức II trong đó mỗi R_2, R_3 và R_6 là H và mỗi R_4 và R_5 là C_1-C_6 alkoxy.

Theo các phương án nhất định của sơ đồ 8, sáng chế đề xuất quy trình nêu trên để điều chế hợp chất có công thức II trong đó mỗi R_2, R_3 và R_6 là H; R^1 là C_1-C_6 alkyl, R^4 là C_1-C_6 alkoxy, và R^5 là C_1-C_6 alkoxy.

Theo các phương án nhất định của sơ đồ 8, sáng chế đề xuất quy trình nêu trên để điều chế hợp chất có công thức II trong đó mỗi R_2 , R_3 và R_6 là H; R^1 là $-\text{CH}_3$, R^4 là $-\text{OCH}_3$, và R^5 là $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$.

Hợp chất

Theo các phương án nhất định, sáng chế đề xuất các hợp chất có công thức (III):



và muối được dụng, hydrat, solvat, và dạng đa hình của chúng, trong đó: R^1 là C_1 – C_6 alkyl; và

mỗi R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , và R^6 ở mỗi lần xuất hiện độc lập là hydro, halo, alkyl, alkoxy, $-\text{CF}_3$, $-\text{CN}$ hoặc $-\text{NO}_2$.

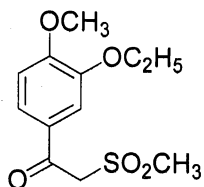
Theo một phương án, sáng chế đề xuất các hợp chất có công thức (III), trong đó R^1 là $-\text{CH}_3$.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất các hợp chất có công thức (III), trong đó mỗi R_2 , R_3 và R_6 là H và mỗi R^4 và R^5 là C_1 – C_6 alkoxy.

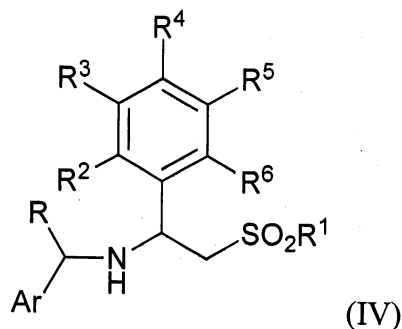
Theo một phương án, sáng chế đề xuất các hợp chất có công thức (III), trong đó R^1 là alkyl; R^2 là H; R^3 là H; R^4 là C_1 – C_6 alkoxy; R^5 là C_1 – C_6 alkoxy; và R^6 là H.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất các hợp chất có công thức (III), trong đó R^1 là $-\text{CH}_3$; R^2 là H; R^3 là H; R^4 là $-\text{OCH}_3$; R^5 là $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$; và R^6 là H.

Theo một phương án, hợp chất có công thức (III) là:



Theo các phương án nhất định, sáng chế đề xuất các hợp chất có công thức (IV):



và muối được dụng, hydrat, solvat, và dạng đa hình của chúng, trong đó: R là C₁–C₆alkyl;

R¹ là C₁–C₆alkyl;

mỗi R², R³, R⁴, R⁵, và R⁶ ở mỗi lần xuất hiện độc lập là hydrogen, halo, C₁–C₆alkyl, C₁–C₆alkoxy, -CF₃, -CN hoặc -NO₂; và

Ar là aryl.

Theo các phương án nhất định, hợp chất có công thức (IV) là triệt quang. Theo các phương án nhất định, hợp chất có công thức 4 là chất đồng phân đối ảnh (+) hoặc (-).

Theo các phương án nhất định, sáng chế đề xuất các hợp chất có công thức (IV), trong đó R¹ là -CH₃.

Theo các phương án nhất định, sáng chế đề xuất các hợp chất có công thức (IV), trong đó mỗi R², R³ và R⁶ là H và mỗi R⁴ và R⁵ là C₁–C₆alkoxy.

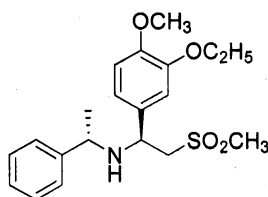
Theo một phương án, sáng chế đề xuất các hợp chất có công thức (IV), trong đó R là -CH₃ và Ar là phenyl.

Theo các phương án nhất định, sáng chế đề xuất các hợp chất có công thức (IV), trong đó R là C₁–C₆alkyl; R¹ là C₁–C₆alkyl; R² là H; R³ là H; R⁴ là C₁–C₆alkoxy; R⁵ là C₁–C₆alkoxy; và R⁶ là H.

Theo các phương án nhất định, sáng chế đề xuất các hợp chất có công thức (IV), trong đó R là -CH₃; R¹ là -CH₃; R² là H; R³ là H; R⁴ là -OCH₃; R⁵ là -

OCH_2CH_3 ; R^6 là H; và Ar là phenyl. Theo một phương án, hợp chất này là muối hydroclorua. Theo một phương án, muối hydroclorua là isopropanol solvat.

Theo một phương án, hợp chất có công thức (IV) là:



Các phương án cụ thể theo sáng chế được minh họa bằng quá trình tổng hợp hợp chất aminosulfon B trong các quy trình nêu trên. Các cải biến khác nhau bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, dung môi phản ứng, thời gian phản ứng, nhiệt độ phản ứng, chất phản ứng, nguyên liệu ban đầu và các nhóm chức theo các phương án cụ thể để tổng hợp Hợp chất B sẽ là hiển nhiên đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Ví dụ 1

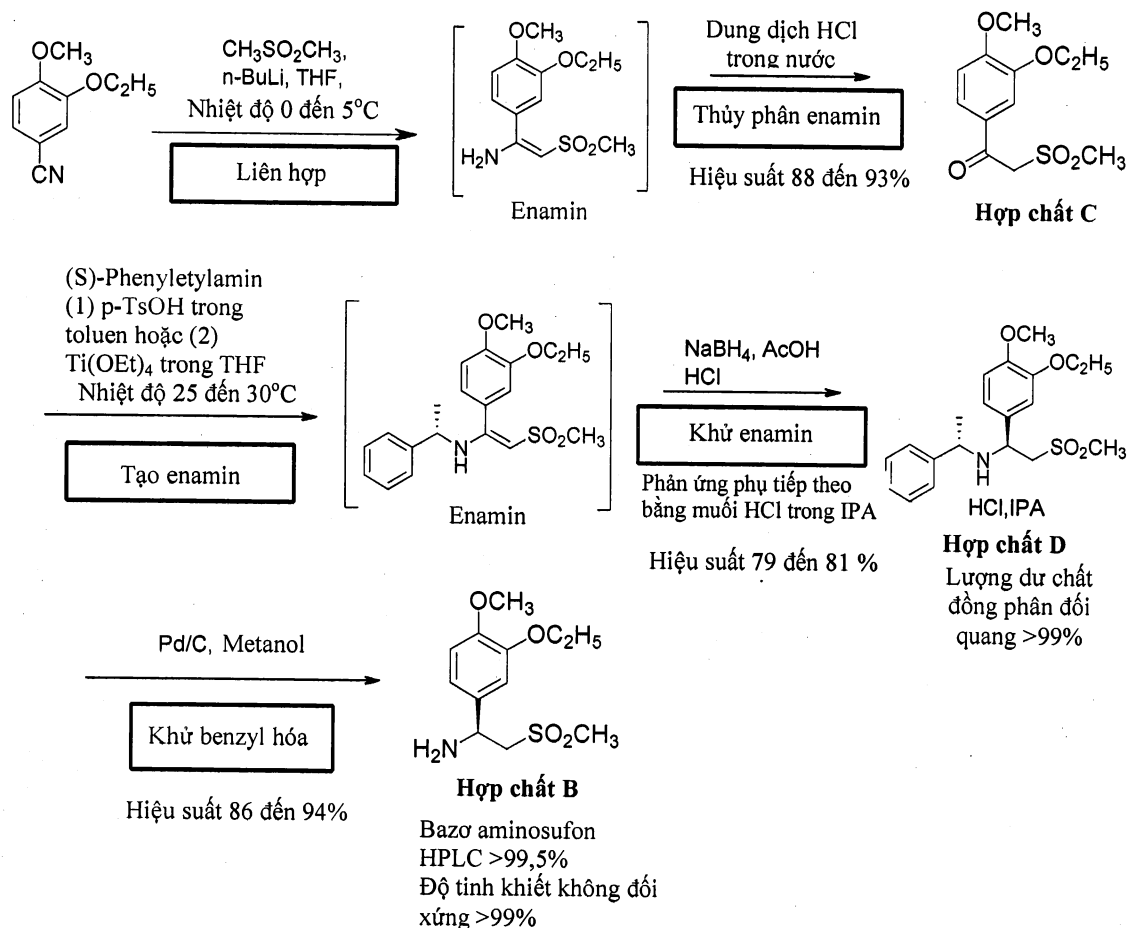
Tổng hợp (S)-1-(3-etoxy-4-metoxyphenyl)-2-metansulfonyl etylamin (Hợp chất B) theo sơ đồ 1

Trong bước thứ nhất, 3-etoxy-4-metoxy benzonitril (100g, 0,564 mol) được xử lý bằng anion của dimetylsulfon (106,2g, 1,128 mol, 2,0 đương lượng), bằng n-BuLi (640mL, 1,019 mol, 1,8 đương lượng, 15% trong dung dịch n-Hexan) và trong tetrahydrofuran (900mL) làm dung môi để tạo ra enamin mà, khi thủy phân *in situ* bằng dung dịch axit clohydric 2N trong nước (800mL), tạo ra 1-(3-etoxy-4-metoxyphenyl)-2-metansulfonyl etanon (135-143g) (Hợp chất C), với hiệu suất 88 đến 93% và với độ tinh khiết hóa học là >98% theo phân tích bằng HPLC.

Trong bước thứ hai, khi xử lý hợp chất C dẫn xuất keto (100g, 0,367 mol) bằng (S)-(-)-1-Phenyletylamin (150mL, 1,165 mol, 3,17 đương lượng) trong toluen (500mL) làm dung môi với xúc tác là axit para-toluensulfonic (14,0g, 0,073 mol, 0,2 đương lượng) và loại bỏ nước bằng cách chưng cất Dean-Stark, chất trung gian imin được tạo ra, mà được xử lý, không tách, bằng natri bohydrua (20,8g, 0,551 mol, 1,5 đương lượng) trong môi trường axit, tiếp theo thủy phân borat thu được bằng dung

dịch natri hydroxit hoặc axit clohydric trong nước, để tạo ra dẫn xuất được N-benzyl hóa không đối xứng của aminosulfon, [1-(3-etoxy-4-metoxyphenyl)-2-metansulfonyl etyl]-(1-phenyletyl)amin (Hợp chất D). Sản phẩm này được tách dưới dạng isopropanol solvat của muối hydroclorua của nó để tạo ra sản phẩm tinh khiết (137 – 141g) với hiệu suất 79 đến 81% qua hai bước, có độ tinh khiết hóa học >99% và độ tinh khiết không đối xứng >99%. Việc tạo ra enamin có thể đạt được bằng cách sử dụng axit Lewis mạnh $\text{Ti}(\text{OEt})_4$ trong dung môi tetrahydrofuran.

Cuối cùng, hợp chất D dẫn xuất aminosulfon được N-benzyl hóa (100g, 0,211mol) được hydro hóa bằng 5% Pd/C (5,0g), trong dung môi metanol (1000mL) và ở nhiệt độ trong phòng, để tạo ra hợp chất B S-aminosulfon tinh khiết (49 – 54g) với hiệu suất 86 đến 94% và độ tinh khiết hóa học và không đối xứng >99%.



Dữ liệu đối với 1-(3-etoxy-4-metoxyphenyl)-2-metansulfonyletanon (Hợp chất C)

Hợp chất là chất rắn màu trắng; M R (°C) 140,1-142,0; ESI MS: 271,3 [M-1].

IR (cm⁻¹) 3448,8, 3325,7, 2977,1, 2929,3, 1671,9, 1594,0, 1580,0, 1522,7, 1405,1, 1343,2, 1270,1, 1248,2, 1207,2, 1179,8, 1162,1, 1124,5, 1041,0, 1015,0, 961,1, 949,1, 825,1, 804,7, 777,7.

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 1,48 (t, J = 7,0Hz, 3H), 3,13 (s, 3H), 3,95 (s, 3H), 4,15 (q, J = 7,0Hz, 2H), 4,55 (s, 2H), 6,93 (d, J = 8,4Hz, 1H), 7,52 (d, J = 1,8Hz, 1H), 7,60 (dd, J = 1,9Hz, J = 8,4Hz, 1H).

¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ 14,6, 41,7, 56,2, 61,0, 64,4, 110,3, 111,6, 124,8, 128,7, 148,6, 154,9, 187,5.

Dữ liệu đối với (1S, 1'S)-[1-(3-Etoxy-4-metoxyphenyl)-2-metansulfonyl]etyl-N-(1'-phenyletyl)amin (Hợp chất D)

Hợp chất là chất rắn màu trắng; M R (°C) 143,8-147,3; ESI MS: 378,2 [M+1].

IR (cm⁻¹) 3297,2, 2981,3, 2941,0, 2629,5, 2463,6, 1595,7, 1520,0, 1456,7, 1442,5, 1304,6, 1266,5, 1147,1, 1133,0, 1028,9, 945,9, 873,1, 762,6, 702,9.

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 1,14 (d, J=6,0Hz, 6H), 1,43 (t, J=7,0Hz, 3H), 1,60 (d, J=6,8Hz, 3H), 2,20 (bs, 1H), 2,27 (s, 3H), 3,84 (s, 3H), 3,93-3,96 (m, 1H), 4,01-4,02 (m, 1H), 4,06-4,13 (m, 3H), 4,47 (m, 1H), 4,65 (m, 1H), 6,82 (d, J=8,2Hz, 1H), 7,08 (d, J=8,0Hz, 1H), 7,22-7,27 (m, 3H), 7,33-7,35 (m, 3H), 9,86 (bs, 1H), 10,50 (bs, 1H).

¹³C NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 14,6, 18,3, 25,2 (2C), 42,2, 55,8, 57,1, 57,4, 57,6, 64,2, 64,7, 111,3, 112,0, 122,2, 123,7, 128,1 (2C), 128,8 (2C), 129,1, 135,7, 149,2, 150,4.

Dữ liệu đối với (S)-1-(3-Etoxy-4-metoxyphenyl)-2-metansulfonyletylamin (Hợp chất B)

Hợp chất là chất rắn màu trắng; M R (°C) 107,6-108,7; ESI MS: 274,3 [M+1].

IR (cm⁻¹) 3390,8, 3321,0, 2973,0, 2933,6, 1590,9, 1523,9, 1478,3, 1448,5, 1435,4, 1396,1, 1328,8, 1267,3, 1247,5, 1137,2, 1048,9, 1024,7, 963,4, 777,7.

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 1,44 (t, J = 7,0Hz, 3H), 1,87 (bs, 2H), 2,88 (s, 3H), 3,20 (dd, J_{1,2} = 3,0Hz, J_{1,3} = 14,0Hz, 1H), 3,30 (dd, J_{1,2} = 9,5Hz, J_{1,3} = 14,0Hz,

¹H), 3,83 (s, 3H), 4,08 (q, J = 7,0Hz, 2H), 4,55 (dd, J_{1,2} = 3,0Hz, J_{1,3} = 9,5Hz, 1H), 6,81-6,90 (m, 3H).

¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ 14,7, 42,3, 50,9, 55,9, 63,0, 64,3, 110,6, 111,5, 118,1, 135,5, 148,6, 148,9.

Đường tổng hợp này đã được thực hiện ở quy mô 100kg. Hợp chất C và Hợp chất D chưa được biết trong tài liệu trước đây, và là các chất trung gian mới được sử dụng để tổng hợp (S)-Aminosulfon.

Hiệu suất tổng là 15%, đã được tăng lên đến 45%, tốt hơn hiệu suất tổng 30% thường thấy ở quy trình truyền thống.

Ví dụ 2

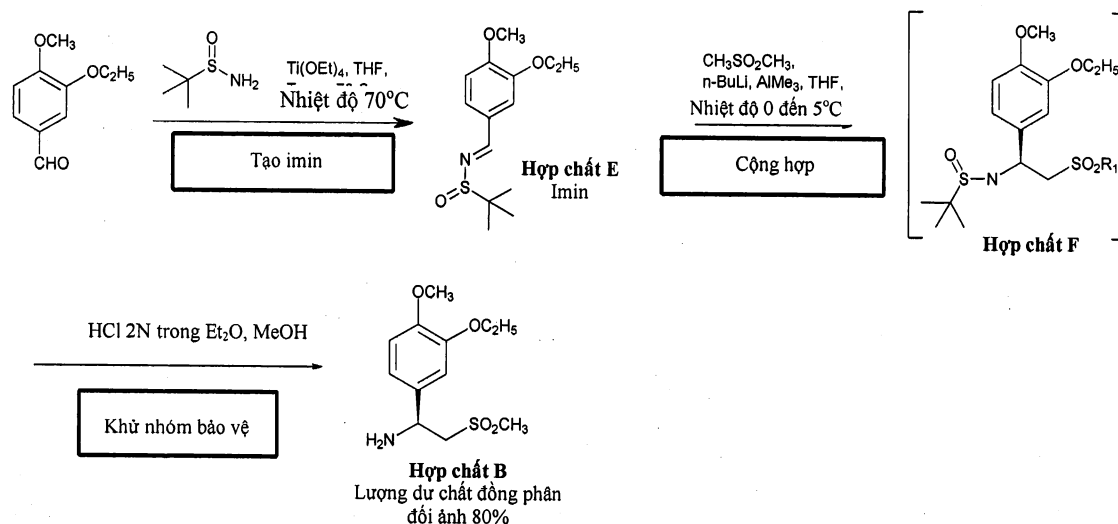
Tổng hợp (S)-1-(3-etoxy-4-metoxyphenyl)-2-metansulfonyletylamin

(Hợp chất B) theo sơ đồ 2

Trong bước thứ nhất, bình phản ứng được nạp hợp chất 3-etoxy-4-metoxybenzaldehyt (2,0g, 11 mmol), (R)-tert-butylsulfinamit (chất hỗ trợ Ellman) (1,5g, 12,2 mmol, 1,1 đương lượng) và THF (20 thể tích) sau đó cho phản ứng với Ti(OEt)₄ (4,6mL, 22 mmol, 2,0 đương lượng, ~20% Ti). Gia nhiệt phản ứng trong thời gian ~6 giờ ở nhiệt độ 65 đến 67°C sau đó làm mát về 20 đến 25°C và bổ sung vào dung dịch NaCl 2% trong nước (20 thể tích). Lọc hỗn hợp sệt và rửa chất kết tủa màu trắng (muối titan) bằng EtOAc. Phần hữu cơ được làm khô bằng MgSO₄ và cô để tạo ra (E)-N-(3-etoxy-4-metoxybenzyliden)-2-metylpropan-2-sulfinamit (Hợp chất E).

Trong bước thứ hai, bình phản ứng được nạp hợp chất E (1,0g, 3,5 mmol), AlMe₃ (1,9mL, 3,9 mmol, 1,1 đương lượng) trong THF (7 thể tích) sau đó làm mát đến -78°C. Bổ sung từng giọt dung dịch chứa Me₂SO₂ (0,4g, 4,2 mmol, 1,2 đương lượng), n-BuLi (1,4mL, 3,5 mmol, 1,0 đương lượng) trong THF (3 thể tích). Khuấy hỗn hợp phản ứng trong thời gian 30 phút sau đó làm ấm đến 20 đến 25°C và khuấy trong thời gian 3 đến 4 giờ. Bổ sung dung dịch HCl 6N trong i-PrOH (1,0mL, 1,2 đương lượng), tiếp theo bổ sung MTBE (10 đến 15mL) và sau đó khuấy trong thời gian 12 giờ. Chất rắn được thu gom bằng cách lọc và rửa bằng MTBE để tạo ra N-(1-(3-etoxy-4-metoxyphenyl)-2-(metylsulfonyl)etyl)-2-metylpropan-2-sulfinamit (Hợp chất F).

Cuối cùng, bình phản ứng được nạp hợp chất F trong MeOH (10 thể tích) ở nhiệt độ 20 đến 25°C sau đó xử lý bằng HCl 2N/Et₂O (~2mL, 2,0 đương lượng) và khuấy trong thời gian 12 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô đến khi khô và hòa tan chất rắn thu được trong nước/EtOAc. Phần nước được trung hòa sau đó chiết bằng CH₂Cl₂. Các lớp hữu cơ gom lại được làm khô bằng MgSO₄ sau đó cô để tạo ra (S)-1-(3-etoxy-4-metoxyphenyl)-2-metansulfonyletylamin (Hợp chất B).



Dữ liệu đối với (E)-N-(3-etoxy-4-metoxybenzylidene)-2-metylpropane-2-sulfinamit
(Hợp chất E)

Thông số phân tích bằng HPLC: Aquity UPLC C₁₈, 2,1 x 150 mm, 1,7 μm, 10:90 đến 90:10, CH₃CN: 0,1% H₃PO₄ nước, 35°C, 0,85mL/phút, 240 nm, 98 % diện tích. ¹H NMR DMSO-d₆: δ 8,4 (s, 1H), 7,5 (m, 2H), 7,1 (d, 1H, J=9Hz), 4,07 (q, 2H, J=6 Hz), 3,9 (s, 3H), 1,4 (t, J=6 Hz), 1,2 (s, 9H).

Dữ liệu đối với (E)-N-(3-etoxy-4-metoxybenzylidene)-2-metylpropane-2-sulfinamit
(Hợp chất F)

LC/MS ES⁺ (M + 1) 378; Thông số phân tích bằng HPLC: Aquity UPLC C₁₈, 2,1 x 150 mm, 1,7 μm, 10:90 đến 90:10, CH₃CN: 0,1% H₃PO₄ nước, 35°C, 0,85mL/phút, 240 nm, >98 % diện tích.

Dữ liệu đối với (S)-1-(3-etoxy-4-metoxyphenyl)-2-metansulfonyletylamin (Hợp chất B)

Thông số phân tích bằng HPLC: Aquity UPLC C₁₈, 2,1 x 150 mm, 1,7 μ m, 10:90 đến 90:10, CH₃CN: 0,1% H₃PO₄ nước, 35°C, 0,85mL/phút, 240 nm, >89 % diện tích.

Thông số phân tích bằng HPLC không đối xứng: ChiralPak AD, 250 x 4,6 mm, 10 μ m, 55/45/0,1 v/v, heptan/IPA/dietylamin, 25°C, 1mL/phút, 240 nm, R(10 %), S (90 %), 80 % lượng dư chất đồng phân đối quang.

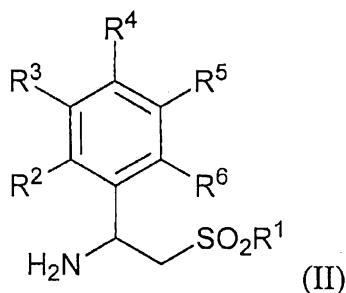
¹H NMR DMSO-d₆: δ 7,0 (s, 1H), 6,99-6,8 (d, 2H), 4,3-4,0 (m, 1H), 4,0 (q, 2H, J=6 Hz), 3,96 (s, 3H), 3,5-3,1 (m, 4H), 2,9 (s, 3H), 1,4 (t, 3H, J=6 Hz).

Các quy trình mô tả trong bản mô tả này tạo ra đường tổng hợp hiệu quả, tiết kiệm chi phí, có thể thực hiện trên quy mô thương mại, thân thiện với môi trường và an toàn để điều chế các aminosulfon không đối xứng và tránh được bước phân giải truyền thống để tách các chất đồng phân đối ảnh không mong muốn từ hỗn hợp triet quang như cần thiết trong quy trình truyền thống. Cụ thể là, một số quy trình được mô tả ở đây không đòi hỏi việc tách không đối xứng để tổng hợp hợp chất B aminosulfon không đối xứng, loại trừ nhu cầu sử dụng N-axetyl-L-leuxin không đối xứng cho bước phân giải không đối xứng. Khả năng tách chất đồng phân đối ảnh đích tinh khiết không đối xứng aminosulfon và tránh việc tạo ra muối leuxin trong hóa tổng hợp đầu cuối hướng đến hợp chất Apremilast (*tức là*, loại trừ khối lượng thêm của N-axetyl-L-leuxin và chất đồng phân (R) không mong muốn) là ưu điểm bổ sung cho phép quy mô mẻ lớn hơn trong các cơ sở sản xuất hiện có.

Các quy trình mô tả trong bản mô tả này tránh được việc loại bỏ chất đồng phân đối ảnh thừa (*ví dụ*, chất đồng phân (R)-aminosulfon sau khi tách hợp chất B (S)-aminosulfon đích). Các quy trình được đề xuất theo sáng chế hiệu quả và thân thiện với môi trường hơn vì không tạo ra chất đồng phân đối ảnh không mong muốn, do đó không cần xử lý hoặc tiêu hủy chất đồng phân không mong muốn này, do đó, hiệu suất và chất lượng của chất đồng phân đích được cải thiện, là công nghệ hóa học xanh. Nhờ sự cải thiện hiệu suất này, năng suất tăng lên với thời gian vận hành ngắn hơn.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Quy trình điều chế hợp chất có công thức (II):



hoặc muối được dụng, hydrat, solvat, hoặc dạng đa hình của nó, trong đó:

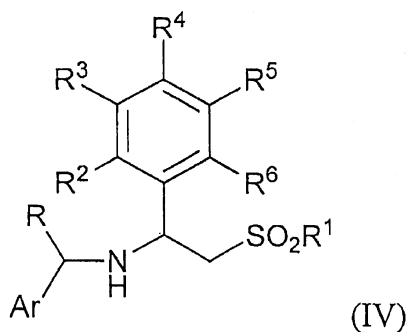
R^1 là C_1 – C_6 alkyl; và

mỗi R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , và R^6 ở mỗi lần xuất hiện độc lập là hydro, halo, C_1 – C_6 alkyl, C_1 – C_6 alkoxy, $-CF_3$, $-CN$ hoặc $-NO_2$,

quy trình này bao gồm các bước chuyển hóa tổng hợp được chọn từ nhóm bao gồm: cộng chất hỗ trợ không đối xứng vào styryl sulfon, chuyển nhóm amin nhờ enzym, khử chọn lọc đồng phân không đối quang bohydrua cho sản phẩm cộng Ellman, cộng chọn lọc đồng phân aryl anion vào aldimin với chất hỗ trợ không đối xứng, epoxit hóa không đối xứng và mở vòng bằng tác nhân ái nhân lưu huỳnh và tổ hợp các bước chuyển hóa tổng hợp này.

2. Quy trình theo điểm 1, trong đó R^1 là $-CH_3$; R^2 là H; R^3 là H; R^4 là $-OCH_3$; R^5 là $-OCH_2CH_3$; và R^6 là H.

3. Hợp chất có công thức (IV):



hoặc muối được dụng, hydrat, solvat, hoặc dạng đa hình của nó, trong đó:

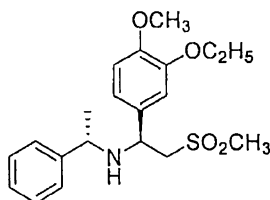
R là C_1 – C_6 alkyl;

R^1 là C_1 – C_6 alkyl;

mỗi R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , và R^6 ở mỗi lần xuất hiện độc lập là hydro, halo, C_1 – C_6 alkyl, C_1 – C_6 alkoxy, $-CF_3$, $-CN$ hoặc $-NO_2$; và

Ar là aryl.

4. Hợp chất theo điểm 3, trong đó hợp chất này có công thức (IV) là triệt quang.
5. Hợp chất theo điểm 3, trong đó hợp chất này có công thức (IV) là chất đồng phân đối ảnh (+) hoặc (-).
6. Hợp chất theo điểm 3, trong đó R là $-CH_3$; R^1 là $-CH_3$; R^2 là H; R^3 là H; R^4 là $-OCH_3$; R^5 là $-OCH_2CH_3$; R^6 là H; và Ar là phenyl.
7. Hợp chất theo điểm 3, trong đó hợp chất này là:



8. Hợp chất theo điểm 6 hoặc 7, trong đó hợp chất này là muối hydroclorua.
9. Hợp chất theo điểm 6 hoặc 7, trong đó hợp chất này là isopropanol solvat của muối hydroclorua.